

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА
ПРОНИЦАЕМОСТЬ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
ЧЕРЕЗ КОЖУ.**

Витебский государственный
медицинский университет.

В статье описаны факторы, влияющие на проницаемость лекарственных веществ через кожу. Показано, что факторы делятся на биологические и фармацевтические.

Факторы, влияющие на проницаемость лекарственных веществ через кожу можно разделить на биологические и фармацевтические [14]. Биологические факторы связаны с состоянием кожного покрова (целостностью кожи, содержанием кожного сала и жирных кислот, рН кожи, гидратацией эпидермиса, температурой, возрастом организма, скоростью течения крови) и местом нанесения лекарственных веществ [11, 14, 22]. Фармацевтические факторы связаны со свойствами лекарственного вещества (растворимостью, ионизацией, концентрацией, кератолитической способностью; присутствием ускорителей всасывания лекарственных веществ, степенью дисперсности), свойствами основы – носителя (рН основы, растворяющая способность, реологические свойства, способность к всасыванию), способами введения лекарственных веществ и продолжительностью их действия [3, 10, 11, 13, 14, 22].

Состояние кожного покрова значительно влияет на проницаемость лекарственных веществ из мазей. Для большинства веществ чрескожная абсорбция *in vivo* лимитируется роговым слоем. Полное устранение рогового слоя с помощью липкого лейкопластыря увеличивает абсорбцию почти любого вещества при контакте его с поверхностью кожи [2]. Различные повреждения кожи, вызванные физическими и химическими факторами, а также возникшие в результате заболевания, способствуют проникновению веществ из внешней среды через кожу в организм [14]. При удалении волосного покрова

лабораторных животных при проведении экспериментов, поверхность кожи может травмироваться, что влечет за собой также увеличение кожной проницаемости [17, 20, 21].

Кожа детей более проницаема, чем кожа взрослых и уменьшается с возрастом.

При увеличении скорости течения крови через дермальные сосуды увеличивается клиренс лекарственных веществ. Сужение просвета кровеносных сосудов после местного применения веществ замедляет последующую абсорбцию [14].

Лекарственное вещество после нанесения на поверхность кожи соприкасается не с кожей, а с поверхностной пленкой, которая состоит из смеси жиров (жирных кислот, холестерина, сквалена), пота и отшелушившегося рогового слоя [3]. Поверхностная жировая пленка может временно задерживать проникновение воды и водных растворов через кожу. Так как эта пленка содержит холестерин, эфиры холестерина и воски, которые являются хорошими эмульгаторами, после продолжительного контакта с водой (особенно теплой), проницаемость водных растворов становится возможной.

Гидратация рогового слоя – один из важных факторов, увеличивающих скорость проникновения веществ [14, 15]. Гидратация обеспечивается диффузией воды из нижележащих эпидермальных слоев или окклюзией после применения мазевой основы [16]. При окклюзии в роговом слое возрастает содержание воды с 5 - 15 % до 50 %. Это приводит к увеличению проницаемости веществ в 4-5 раз [14]. Вода, используемая в качестве растворителя, размягчает и мацерирует роговой слой эпидермиса; это способствует проникновению веществ никотиновой и салициловой кислот, кортикостероидов через кожу. Повышение проницаемости кожи, обработанной водой, может быть объяснено изменениями в роговом слое эпидермиса и увеличением размера пор [14]. При уменьшении содержания воды в мазях с 49 % до 20 % снижается скорость и полнота высвобождения фенолов, борной кислоты и цинка оксида [9]. При повышении температуры окружающей среды, гидратации

кожи и комбинации этих двух факторов проницаемость ее для химических веществ повышается во много раз [14].

Вещества могут наноситься на кожу простой аппликацией и под окклюзионную повязку. Вещества могут наноситься простым намазыванием и втиранием. Втирание мазей, создает условия для более близкого соприкосновения проникающего вещества с поверхностью кожи, стенками выводных протоков потовых и сальных желез и воронками волосяных фолликулов. Это повышает скорость проникновения веществ в кожу. При энергичном втирании наблюдается значительное проникновение радиоактивного натрия хлорида через кожу человека и не отмечается при нанесении мази или раствора этого вещества без втирания [3]. Количество чрескожноабсорбированного вещества при постоянной поверхностной концентрации увеличивается при увеличении площади аппликации данного вещества.

Салициловая кислота увеличивает проницаемость эпидермального барьера в результате кератолитического действия на кожу и деструкции эпидермального барьера. Скорость проницаемости салициловой кислоты через кожу человека зависит от степени кератолита поверхностного слоя эпидермиса [3, 10].

Растворимость - важный фактор в определении скорости проницаемости пенетранта через мембрану [12, 21].

Неионизированная (липидорастворимая) форма молекул более способна к пенетрации, чем ионизированная (водорастворимая). Ионизация слабых электролитов значительно уменьшает их проницаемость через кожу. Салициловая кислота обладает намного большей проницаемостью, чем натрия салицилат [8].

Лучше всасываются липофильные вещества, чем гидрофильные; свободные кислоты и основания, чем соли, а также быстро проникают молекулы небольшого размера [11, 14].

Технологические приемы при изготовлении мазей, выбор вспомогательных веществ и жидкостей играют существенную роль в обеспечении степени дисперсности лекарственных веществ. Низкой скоростью

диффузии лекарственных веществ отличаются суспензионные мази [1, 6, 7]. Фактор степени дисперсности существенно влияет на степень высвобождения вещества из мази независимо от типа мазовой основы [6]. В. М. Грецкий установил, что стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, анестезин, измельченные до размера частиц 5 - 18 мкм, всасываются из мазей через кожу кроликов в значительно больших количествах по сравнению с препаратами, измельченными до 150-180 мкм [9]. А. И. Тенцова с соав. установила, что скорость высвобождения преднизолона, гидрокортизона, салициловой кислоты зависит от степени их измельчения [9]. Степень дисперсности лекарственного вещества можно повысить, предварительно его измельчив с веществами, способствующими резорбции. Вода и этиловый спирт, а также глицерин в гидрофобных основах повышают эффективность мазей с цинка оксидом [7]. Резорбция лекарственных препаратов из мазей, значительно возрастает при введении в их состав этилового спирта, димексида (ДМСО) и других "активаторов всасывания". Димексид быстро проникает в кожу, вызывает структурные изменения в роговом слое и увеличивает проницаемость кожи для салициловой кислоты, антибиотиков и других веществ [9, 13, 14].

Мазевой основе принадлежит важная роль в обеспечении терапевтической эффективности лекарственных средств. Различные мазовые основы оказывают неодинаковое влияние на проницаемость кожи [14, 18]. Равные массы ПЭО 300 и ПЭО 1500 являются наиболее оптимальной основой для интенсивного высвобождения полиненасыщенных жирных кислот, цинка оксида из мазей [4].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Волохова Н. М., Яцук Я. К. Исследование технологических факторов, влияющих на качество мази цинковой / Курский медицинский институт. – Курск, 1984. 7 с. – Деп. В ВНИИМИ МЗ СССР № 9075 – 85.
2. Иванников А. Т., Парфенова И. М. Резорбция растворимых соединений берил-

лия через травмированную кожу // Гигиена труда и проф. Заболевания. – 1982. – № 9. – с. 50 – 52.

3. Колпаков Ф. И. Проницаемость кожи. – М: Медицина, 1973. – 208 с.

4. Кутузова И. В., Бабанова Н. К., Тенцова А. И. и др. Сравнительная оценка высвобождения препарата полиненасыщенных жирных кислот из мазей в опытах in vitro и in vivo // Фармация. – 1990. – № 1. – С. 18 – 22.

5. Муравьев И. А., Кононихина Н. Ф. Физико-химические аспекты высвобождения водорастворимых препаратов из гидрофобных мазевых основ // Фармац. журн. – 1980. – № 2. – С. 57 – 60.

6. Перцев И. М. Влияние некоторых технологических факторов на эффективность мазей // Химико – фармац. журн. – 1977. – № 1. – С. 101 – 105.

7. Пономарев В. Д., Куянцева А. М., Инжечик Т. В. Влияние технологических факторов на противовоспалительное действие цинковой мази // Фармация. – 1975. – № 5. – С. 9 – 12.

8. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Под ред. Проф. И. С. Чекмана / - Киев: Здоров'я. – 1987. – С. 7, 9 – 11.

9. Тенцова А. И., Грецкий В. М. Современные аспекты исследования и производства мазей. – М: Медицина, 1980. – С. 142 – 156.

10. Anon. Compounding hotline: salicylic acid paste, Whitfield's Ointment, topical aspirin // Pharmacy Times. – 1996. – Vol. 62. – P. 127.

11. Egerman H. Grundlagen fur dermatika. Teil II. Einflub der grundlagen auf die wirksamkeit der arzneistoffe // Ost. Apoth. – Ztg. – 1985. – Jg. 39, № 33/34. – S. 640 – 645.

12. Fresta M., Puglisi G. Corticosteroid dermal delivery with skin – lipid liposomes // J. Of Controlled Release. – 1997. – Vol. 44, № 17, P. 141 – 151.

13. Horsch W. Transportmechanismen und einflubfaktoren in deu systemen salbe/haut und arz neistoff (salbengrundsge) // Pharmazie. – 1984. – Jg. 39, № 9. – S. 598 – 605.

14. Idson B. Percutaneous absorption // J. Pharm. Sci. – 1975. – Vol. 64, № 6. – P. 901 – 924.

15. Idson B. Vehicle effects in percutaneous absorption // Drug metabol. Rev. – 1983. – Vol. 14, № 2. – P. 207 – 222.

16. Loth H. Grundlagen des intra- und transdermalen transport von arzneistoffen // Acta pharm. Technol. – 1986. – Vol. 32, № 3. – P. 109 – 114.

17. Ohtani M., Sakuma H., Takayama K. et all. Physical stability and skin permeability of drug from mixed praperations of commercially available ointments and/or creames // Japanese J. Of hospital Pharmacy. – 1997. – Vol. 23, № 1. – P. 11 – 18.

18. Percutaneous absorption of ketoprofen. Part I. In vitro release and percutaneous absorption of ketoprofen from different ointment bases / Gurol Z., Hekimoglu S., Demirdamar R., Sumnu M. // Pharm. Acta Helv. – 1996. – Vol. 7, № 3. – P. 205 – 212.

19. Relation between the physicochemical characteristics and the sensorial properties of topical pharmaceutical products. Part 2. Sensorial analysis / Helbaut L., Alcaldo M. T., Aroztegui M., Barbe C. // Cienc. Pharm. – 1996. – Vol. 6, № 6. – P. 289 – 296.

20. Sato K., Mine T. Analysis of in vitro rat skin permeation and metabolism of SM-10902 prodrug of synthetic prostagelin analog // Int. J. Of Pharm. – 1996. – Vol. 135, №17. – P. 127 – 136.

21. Tamura T., Takayama K., Saton H. et all. Evaluation of oil/water – type cyclosporine gel ointment with commercially available oral solution // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 1997. – Vol. 23, № 3. – P. 285 – 291.

22. Wohlrab W., Wozniak K. D., Taube K. M. Uber die pharmakokinetik externer dermatika // Pharmazie. – 1984. – Jg. 39, № 9. – S. 614 – 615.

SUMMARY

S. I. Kotlayr, V. I. Istchenko

THE FACTORS, INFLUENCING TO PERMEABILITY OF MEDICINAL SUBSTANCES THROUGH THE SKIN.

In the article the factors influencing to permeability of medicinal substances through the skin are consecrated. Is shown, that the factors are divided on biological and pharmaceutical.